

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :

**2 787 330**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

**98 16085**

⑤1 Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 38/13, A 61 K 31/52, 31/4184, A 61 P 37/06 //  
(A 61 K 38/13, 31:4184) (A 61 K 31/52, 31:4184) (A 61 K 31/  
4184, 31:33)

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

②2 Date de dépôt : 18.12.98.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : *SANOFI Société anonyme* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : *SISSMANN JOELLE.*

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 23.06.00 Bulletin 00/25.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été  
établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : *SANOFI-SYNTHELABO.*

⑤4 COMPOSITION PHARMACEUTIQUE CONTENANT, EN ASSOCIATION, UN ANTAGONISTE DES  
RECEPTEURS AT<sub>1</sub> DE L'ANGIOTENSINE II ET UN IMMUNOSUPPRESSEUR POUR LA PREVENTION OU LE  
TRAITEMENT DES COMPLICATIONS VASCULAIRES DU REJET DE GREFFE.

⑤7 La présente invention concerne l'utilisation d'une  
composition pharmaceutique contenant, en association, un  
antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II, notam-  
ment l'irbesartan, et un immunosuppresseur, notamment la  
cyclosporine A, pour la prévention ou le traitement des com-  
plications vasculaires après rejet de greffe.

FR 2 787 330 - A1



La présente invention a pour objet l'utilisation d'une composition pharmaceutique contenant en association un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II et un immunosuppresseur. Cette composition est particulièrement utile dans la prévention ou le traitement des complications vasculaires du rejet de greffe.

On trouve dans la littérature des études de pharmacologie animale consacrées aux effets de l'association de certains immunosuppresseurs avec, soit un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II, soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Ainsi, l'association de la cyclosporine A et du DUP-753 (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) a été étudiée chez le rat pour son effet d'une part sur l'épaisseur des parois artérielles et d'autre part sur la densité des récepteurs à l'angiotensine (M. Unkelbach et al., Eur. Heart J., 1993, 14, (Abstr. Suppl.), 353, et V. Reglitz-Zagrosek et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 1995, 26/1, 66-72).

On a maintenant trouvé, de façon surprenante, qu'il est intéressant d'associer un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II et un immunosuppresseur et que cette association peut être utile dans la prévention ou le traitement des complications vasculaires du rejet de greffe.

Selon la présente invention, par antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II, on entend des composés non peptidiques qui présentent une forte affinité pour les récepteurs de l'angiotensine II du sous-type AT<sub>1</sub> : (M.I. Steinberg *et al.*, Cardiovascular Drug Reviews, 1993, 11(3), 312-358). Il s'agit généralement d'hétérocycles azotés substitués par un groupe biphénylméthyle portant lui-même un groupe acide. Parmi les hétérocycles azotés on peut citer en particulier les imidazoles ainsi que d'autres cycles à 5 chaînons tels que des pyrroles, pyrazoles, isoxazoles isothiazoles et triazoles. De tels composés sont décrits dans les brevets ou demandes de brevets suivants : EP 28 834-A, EP 253 310-A, EP 324 377-A, EP 392 317-A, EP 403 159-A, EP 475 206-A, EP 503 785-A, EP 514 198-A, EP 573 271-A, EP 646 584-A, US 4 207 324, US 4 340 598, US 4 576 958, US 4 582 847, WO 91 14679, WO 91-17148, WO 92-20662, WO 93-341, WO 94-08989, WO 94-08990, WO 96-228, WO 96-40255, WO 96-40256, WO 96-40257, WO 96-40258.

D'autres composés inhibiteurs de l'angiotensine II sont décrits dans des brevets ou demandes de brevets relatifs à des dérivés formés sur des hétérocycles condensés notamment des benzimidazoles et des imidazopyridines : EP 245 637-A, EP 399 731-A, EP 400 974-A, EP 392 317-A, EP 260 613-A, EP 412 848-A, EP 420 237-A, EP 426 021-A, EP 459 136-A, EP 502 314-A, EP 503 162-A, EP 504 888, EP 546 358-A, EP 552 765-A, EP 595 151-A, EP 598 702-A, US 4 880 804, WO 93-190067, WO 94-01436, WO 94-204 498, DE 4 031 635.

Par ailleurs, d'autres composés inhibiteurs de l'angiotensine II sont formés à partir d'hétérocycles azotés à 6 chaînons éventuellement condensés. De tels composés sont décrits en particulier dans les brevets ou demandes de brevets suivants : EP 412 848-A, EP 434 249-A, , EP 443 983-A, EP 475 206-A, EP 487 252-A, EP 487 745-A, EP 500 409-A, EP 503 838-A, EP 514 198, EP 566 060-A, EP 569 013-A, EP 628 045-A, GB 2 234 748-A, US 5 187 168, US 5 385 894, WO 91 07404, WO 93-3018, WO 93-20816, WO 94-03449, WO 94-07492, WO 94-11369, WO 94-11379, WO 95-002596.

Enfin d'autres types de structure ont été décrits pour des composés inhibiteurs de l'angiotensine II, par exemple dans les brevets ou demandes de brevet suivants : EP 425 921-A, EP 488 532-A, EP 540 209-A, EP 586 513-A, EP 604 259-A, US 5 149 699, US 5 332 744, WO 94-00450, WO 94-17067.

De façon particulière et non limitative, on peut citer les composés suivants parmi les antagonistes de l'angiotensine II convenant pour les associations selon l'invention et dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention ; ces composés sont connus par leur dénomination commune internationale ou par leur nom de code, la structure chimique associée à chaque code étant indiquée ci-après :

Irbesartan, losartan, pomisartan, saprisartan, valsartan, telmisartan, candésartan, éprosartan, tasosartan, embusartan,

CL-329 167 : 2-Butyl-6-(1-méthoxy-1-méthyléthyl)-3-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-4(3H)-quinazolinone,

CS-866 : Ester 5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-méthylque de l'acide 4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-2-propyl-1-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]imidazole-5-carboxylique,

GA-0050 = GA-0056 : 2-(6-((2-Ethyl-5,7-diméthyl-3H-imidazo(4,5-b)pyridin-3-yl)méthyl)quinolin-2-yl)benzoate de sodium,

KT3-671 : 2-Propyl-8-oxo-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-4,5,6,7-tétrahydrocycloheptimidazole,

L-159-282 ou MK-996 : N-[[4'-[(2-Ethyl-5,7-diméthyl-3H-imidazol[4,5-b]pyridin-3-yl)méthyl][1,1'-biphényl]-2-yl]sulfonyl]-benzamide;

Milfasartan ou tiénartan ou LR-B-081 : Méthyl 2-((4-butyl-2-méthyl-6-oxo-((2'-(1H-tétrazol-5-yl)-(1,1'-biphényl)-4-yl)méthyl)-1-(6H)-pyrimidinyl)méthyl)-3-thiophèncarboxylate,

ME-3221 : 3-Méthoxy-2,6-diméthyl-4-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)[1'-biphényl]-4-yl]méthoxy]-pyridine,

SC-52458 ou forasartan : 5-[(3,5-dibutyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-2-[2-(1H-tétrazol-5-yl)phényl]-pyridine,

SL-910-102 : 6-Butyl-(2-phényléthyl)-5-((2'-(1H-tétrazol-5-yl)(1,1'-biphényl)-4-yl)méthyl)-4(1H)pyrimidinone,

5 TAK-536 : Acide 2-éthoxy-1-((2'-(5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphényl-4-yl)méthyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylique,

Ripisartan ou UP-269-6 : 5-Méthyl-7-propyl-8-((2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl)-1,2,4-triazolo(1,5-c)pyrimidin-2(3H)-one,

10 KRH-594 = WK-1492 : Sel dipotassique de l'acide 2-(5-éthyl-3-(2-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl)-1,3,4-thiadiazoline-2-ylidène)aminocarbonyl-1-cyclopenten carboxylique,

YM-358 : 2,7-Diéthyl-5-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl)méthyl]-5H-pyrazolo[1,5-b][1,2,4]-triazole,

15 606-A : Di sel de sodium de l'acide 5-acétyl-2-propyl-3-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl]-4,5,6,7-tétrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-4-carboxylique

l'irbesartan étant particulièrement préféré, soit tel quel, soit sous forme polymorphe, soit sous forme d'un de ses sels ou solvats.

20 Plusieurs composés antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II sont maintenant commercialisés pour leur action cardiovasculaire, notamment dans l'hypertension (Arie J. Man in't Veld, J. Hypertension, 1997, 15 (Suppl. 7), 527-533).

25 Par immunosuppresseur, on entend un produit qui supprime ou réduit les réactions immunologiques spécifiques de l'organisme contre un antigène. Comme immunosuppresseurs, on peut citer en particulier les antimétabolites, notamment le méthotrexate, les alkylants, notamment la cyclophosphamide, les corticoïdes, comme la prednisolone, les cyclosporines, notamment la cyclosporine A, ainsi que le tacrolimus et l'azathioprine.

30 On a maintenant trouvé que l'association d'un immunosuppresseur avec un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II présente une efficacité inattendue et un avantage particulier.

Ainsi, une telle association peut permettre d'observer des effets supérieurs à ceux observés lorsque chacun des composés est utilisé seul.

35 L'association selon la présente invention peut être utilisée notamment pour la prévention ou le traitement des complications vasculaires du rejet de greffe. Par complications vasculaires du rejet de greffe, on entend l'hypertrophie vasculaire pariétale, l'inflammation vasculaire, les processus thrombotiques vasculaires,

l'hypertension, le rejet du greffon, les accidents vasculaires cérébraux, l'infarctus du myocarde, les thromboses vasculaires rénales, l'hypertension rénovasculaire.

L'association selon l'invention comprenant l'irbesartan et la cyclosporine A a été étudiée chez l'homme.

5           Ainsi, on a constaté que le traitement par l'association de l'irbesartan et de la cyclosporine A permet de diminuer les complications vasculaires du rejet de greffe.

10           Pour son utilisation en tant que médicament, l'association d'un immunosuppresseur et d'un composé antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II selon l'invention doit être formulée en composition pharmaceutique. Ladite composition est généralement formulée en unités de dosage.

15           Ainsi selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant un immunosuppresseur et un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II en association avec au moins un excipient pharmaceutique. Plus particulièrement, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant un immunosuppresseur et l'irbesartan en association avec au moins un excipient pharmaceutique et de façon préférentielle l'invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant la cyclosporine A et l'irbesartan en association avec au moins un excipient pharmaceutique. Les compositions selon l'invention sont utiles pour la prévention ou le traitement des complications vasculaires du rejet de greffe.

20           Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs de l'association peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

25           Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on ajoute aux principes actifs de l'association, micronisés ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon et des adjuvants de formulation comme des liants (polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, etc...), des agents d'écoulement

35

comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribéhénate de glycérol, le stéaryl fumarate de sodium.

Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent être ajoutés à la formulation.

5 Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide, fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés (par du saccharose par exemple) ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées.

10 Les comprimés peuvent avoir une libération flash, retardée ou prolongée en réalisant des matrices polymériques ou en utilisant des polymères spécifiques au niveau du pelliculage.

On obtient une préparation en gélule par mélange des principes actifs avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange ou granulation sèche, granulation humide, fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

15 Les gélules peuvent être molles ou dures, pelliculées ou non de manière à avoir une activité flash, prolongée ou retardée (par exemple par une forme entérique).

20 Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir les principes actifs conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir les principes actifs conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

25 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir les principes actifs en mélange avec des agents de dispersion, des agents mouillants ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

30 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

35 Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant comme par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le Tween® 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser les principes actifs par un triglycéride ou un ester de glycérol.

Pour l'administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades, des gels, des collyres.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel les principes actifs peuvent être en solution alcoolique.

Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant les principes actifs seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

Les principes actifs peuvent être également présentés sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine, méthyl- $\beta$ -cyclodextrine.

Les principes actifs peuvent être formulés également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser les implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

Dans chaque unité de dosage les principes actifs de l'association sont présents dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 1 à 200 mg d'immunosuppresseur, de préférence de 2 à 100 mg, et de 0,5 à 500 mg d'antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II, de préférence de 1 à 300 mg, ladite unité de dosage devant être administrée une à quatre fois par jour. Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est

déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

5 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation de l'association selon l'invention pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement des complications vasculaires du rejet de greffe, chez l'homme et chez l'animal.

Tout particulièrement, la composition pharmaceutique selon l'invention est utile pour la fabrication d'un médicament pour la prévention ou le traitement des complications vasculaires du rejet de greffe.

10 La présente invention concerne également une méthode de traitement et une méthode de prévention des complications vasculaires du rejet de greffe comprenant l'administration d'une composition pharmaceutique selon l'invention.

15 Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté de l'association selon l'invention, d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus.

20 Ainsi, selon la présente invention, on peut préparer des compositions pharmaceutiques contenant l'association selon l'invention associée à un autre composé agissant sur le système rénine-angiotensine tel qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un inhibiteur de la rénine. On peut également associer l'association selon l'invention, par exemple, avec un vasodilatateur périphérique, un inhibiteur calcique, un bêta-bloquant ou un alpha-1-bloquant.

Ces associations permettront de renforcer les activités thérapeutiques de l'association selon l'invention.

#### EXEMPLE 1 Gélule

25	Cyclosporine A	50,00 mg
	Irbesartan	150,00 mg
	Lactose monohydrate	252,35 mg
	Amidon de maïs modifié	57,77 mg
	Silice colloïdale anhydre	2,13 mg
30	Stéarate de magnésium	4,25 mg
	Talc	8,50 mg
	Pour une gélule blanc opaque n° 0 remplie à	425 mg

#### EXEMPLE 2 Gélule

35	Cyclosporine A	100,00 mg
	Irbesartan	300,00 mg
	Lactose monohydrate	138,60 mg



	Amidon de maïs modifié	46,52 mg
	Silice colloïdale anhydre	2,13 mg
	Stéarate de magnésium	4,25 mg
	Talc	8,50 mg
5	Pour une gélule blanc opaque n° 0 remplie à	600 mg

## EXEMPLE 3 Gélule

	Tacrolimus	5,00 mg
	Irbesartan	300,00 mg
10	Lactose monohydrate	233,60 mg
	Amidon de maïs modifié	46,52 mg
	Silice colloïdale anhydre	2,13 mg
	Stéarate de magnésium	4,25 mg
	Talc	8,50 mg
15	Pour une gélule blanc opaque n° 0 remplie à	600 mg

## EXEMPLE 4 Comprimé

	Azathioprine	50,00 mg
	Irbesartan	150,00 mg
	Lactose monohydrate	30,75 mg
20	Cellulose microcristalline	39,00 mg
	Amidon pré-gélatinisé	45,00 mg
	Croscramellose de sodium	15,00 mg
	Poloxamer 188	9,00 mg
	Silice	8,25 mg
25	Stéarate de magnésium	3,00 mg
	Eau purifiée	q.s.
	Pour un comprimé à	350 mg

30

35

## REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique contenant en association un immunosuppresseur et un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II mélangés à au moins un excipient pharmaceutique.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle l'antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II est choisi parmi l'irbesartan, le losartan, le pomisartan, le saprisartan, le valsartan, le telmisartan, le candésartan, l'éprosartan, le tasosartan, l'embusartan.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 2 dans laquelle l'antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II est l'irbesartan.
4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans laquelle l'immunosuppresseur est choisi parmi : un antimétabolite, un alkylant, un corticoïde, une cyclosporine, le tacrolimus ou l'azathioprine.
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4 dans laquelle l'immunosuppresseur est choisi parmi : le méthotrexate, la cyclophosphamide, la prednisolone, la cyclosporine A, le tacrolimus ou l'azathioprine.
6. Composition selon la revendication 4 dans laquelle l'immunosuppresseur est la cyclosporine A.
7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 sous forme d'unité de dosage.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7 contenant 1 à 200 mg d'immunosuppresseur et 0,5 à 500 mg d'un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II.
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8 contenant de 2 à 100 mg d'immunosuppresseur et 1 à 300 mg d'un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II.
10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la prévention des complications vasculaires du rejet de greffe.
11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour le traitement des complications vasculaires du rejet de greffe.
12. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la fabrication de médicaments utiles pour traiter les complications vasculaires du rejet de greffe.

13. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la fabrication de médicaments utiles pour la prévention des complications vasculaires du rejet de greffe.

5

10

15

20

25

30

35

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**